



272326

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN NUEVO COMPUESTO N-HETEROCÍCLICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

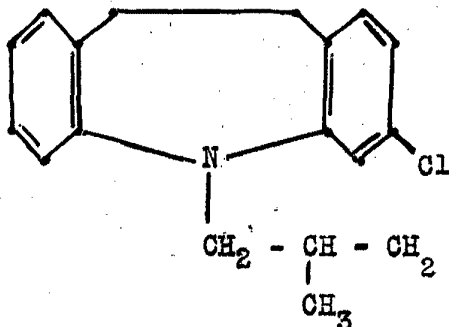
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo compuesto N-heterocíclico, dotado de valiosas propiedades farmacológicas, así como el procedimiento para su preparación.

5. Se ha descubierto que el nuevo compuesto de la fórmula I, 3-cloro-5-(3'-dimetilamino-2'-metil-propil-(1')-7-10,11-dihidro-dibenzo [5,6]azepina, que en lo que se designa como 5-(3'-dimetilamino-2'-metil-propil)-3-cloro-iminodibenzoilo



272346



(I)

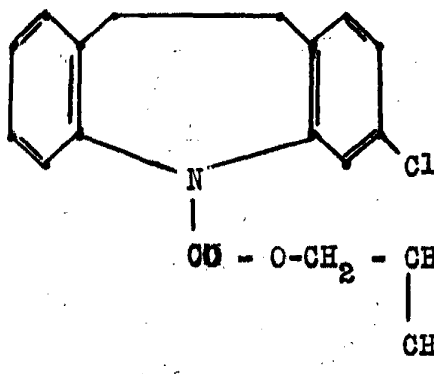
5.

posee valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antagonista de la serotonina antiemética y anti-inflamatoria, así como también antialérgica. El nuevo compuesto carece de influencia perniciosa en las funciones del corazón y del torrente circulatorio, y sus efectos secundarios vegetativos son de poca monta. Este compuesto es interesante sobre todo por su acción amortiguadora del sistema nervioso central y puede emplearse como tranquilizador con componentes antidepresivos en diversas formas de trastornos mentales.

10.

15.

El compuesto I se prepara calentando el compuesto de la fórmula II



(II)

20.

25.

hasta desdoblamiento de un mol de anhídrido carbónico. Esta reacción se inicia bajo presión reducida a unos 160-180° y se completa por aumento gradual de la temperatura hasta unos 200-240°. El compuesto de la fórmula II. puede obtenerse, a su vez,

30.



272326

haciendo actuar fosgeno sobre 3-cloro-iminodibencilo y haciendo reaccionar el 5-clorocarbonil-iminodibencilo así originado con gamma-dimetilamino-beta-metil-n-propanol.

5. El cloruro de gamma-dimetilamino-beta-metil-n-propilo se prepara, por ejemplo, mediante adición de ácido bromhídrico a cloruro de metalilo y reacción del cloruro de gamma-bromo-alfa-metil-propilo, así obtenido, con dimetilamino.

10. El compuesto objeto de este invento se obtiene, por el procedimiento descrito, en forma racémica y puede, de manera ya de sí conocida y con ayuda de ácidos ópticamente activos, como por ejemplo el ácido tartárico o sus ésteres O-benzoílico y O-p-tolúfico, disociarse en antípodas.

15. Con ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido suocínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido benzoico y el ácido ftálico, el compuesto I forma sales que son en parte solubles en agua.
- 20.

25. Los ejemplos que siguen tienen por objeto exponer con mayor detalle la preparación según el invento del nuevo compuesto. En dichos ejemplos, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.



272226

EJEMPLO 1

5. 60 partes de 5-(3'-dimetilamino-2'-metil-1'-propil-oxi-carbonil)-3-cloro-iminodibencilo, preparado a base de 5-cloro-carbonil-iminodibencilo de punto de fusión 140-142° y 3-dimetilamino-2-metil-1-propanol, se calientan a 160° en vacío de chorro de agua y luego se aumenta la temperatura gradualmente hasta 210°, hasta finalizar el desprendimiento de anhídrido carbónico. El residuo se destila a continuación en alto vacío y se separa así la fracción con punto de ebullición 129-139°/0,01 Torr.
- 10.

Una rectificación proporciona el 5-(3'-dimetilamino-2'-metil-propil)-3-cloro-iminodibencilo, de punto de ebullición 134-137°/0,005 Torr,  $n_D^{25}$  1,5855.

15. El clorhidrato preparado mediante esta base con ácido clorhídrico alcohólico funde, después de recristalización en acetona, a 204-205°.

EJEMPLO 2.

20. 1,65 partes de base racémica de  $n_D^{25}$  1,5855 y 2 partes de ácido D(-)-di-p-toluiltartárico se disuelven en caliente en 10 volúmenes de acetona, se enfrían a temperatura ambiente, se tratan con éter hasta el punto justo en que aparece enturbiamiento y se dejan cristalizar. El cristalizado se recristaliza todavía por cuatro veces en acetona/éter y al final se obtiene el tartrato D(-)-di-p-tolúílico del (+)-5-(3'-dimetilamino-2'-metil-propil)-3-cloro-iminodibencilo, de punto de fusión 146-147°,  $[\alpha]_D^{23} = -61,4^\circ$  ( $c = 1,11$  en etanol). A partir de él se preparan, de manera ordinaria, la base (+) y su clorhidrato.
- 25.

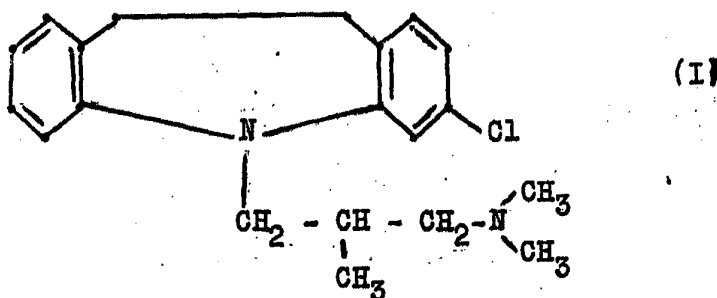


NOTA

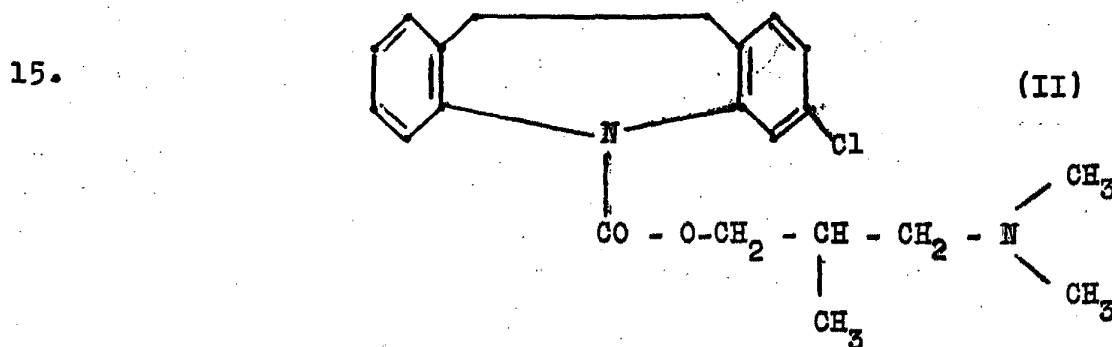
326

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza Nº 13 253/60 de fecha 25 de Noviembre de 1960.

5. 1. Procedimiento para preparar un nuevo compuesto N-heterocíclico de la fórmula



o caracterizado por el hecho de que el conjunto de la fórmula



20. se calienta hasta el desdoblamiento de un mol de anhídrido carbónico.

272326



2. Procedimiento para preparar un nuevo compuesto  
N-heterocíclico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva que consta de seis hojas foliadas y escritas a  
5. máquina por una sola cara.

Madrid, 24 de Noviembre de 1961

J.R. GEIGY, A.G.

p.a.

JANUARI 1962

P.P.